



TITLE:

# 表在性膀胱腫瘍に対する Aclacinomycin-A (Acm)の膀胱内注 入療法

AUTHOR(S):

野口, 純男; 窪田, 吉信; 執印, 太郎; 三浦, 猛; 森山, 正  
敏; 桜本, 敏夫; 大島, 博幸

---

CITATION:

野口, 純男 ...[et al]. 表在性膀胱腫瘍に対するAclacinomycin-A (Acm)の膀胱内注入療法. 泌尿器科紀要 1984, 30(9): 1153-1158

ISSUE DATE:

1984-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/118285>

RIGHT:

## 表在性膀胱腫瘍に対する Aclacinomycin-A (ACM) の膀胱内注入療法

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室

野口 純男・窪田 吉信

執印 太郎・三浦 猛

森山 正敏・桜本 敏夫

大島 博幸

### INTRAVESICAL INSTILLATION THERAPY OF ACLACINOMYCIN-A (ACM) FOR SUPERFICIAL BLADDER TUMOR

Sumio NOGUCHI, Yoshinobu KUBOTA, Taro SHUIN,

Takeshi MIURA, Masatoshi MORIYAMA,

Toshio SAKURAMOTO and Hiroyuki OSHIMA

*From the Department of Urology, Yokohama City University School of Medicine*

Thirty-nine patients with superficial bladder cancer underwent intravesical instillation therapy of Aclacinomycin-A (ACM).

Antitumor effect of ACM was evaluated in 19 patients and objective responses (CR+PR) of tumor were observed in 84.2% of these patients.

Prophylactic instillation therapy of ACM was carried out on 20 patients and the results were compared with those obtained for 10 control patients who had first episode of bladder tumor and received no instillation therapy. No significant difference in the recurrent rate was observed between these two groups.

The major side effect for instillation therapy with ACM was bladder irritation which appeared in 38.5% of all the patients.

**Key words:** Aclacinomycin-A, Bladder tumor

#### はじめに

膀胱腫瘍は泌尿器科領域における腫瘍のなかでもっとも頻度が高く、近年増加の傾向にある。表在性膀胱腫瘍 (Ta, T1) に対する治療法として、経尿道的腫瘍切除術 (TUR-Bt) が施行されることが多いが、膀胱に特有の中空構造を利用して、抗癌剤の膀胱内注入療法が施行されることもしばしばある。

現在までに Thio-TEPA<sup>1)</sup>, Mitomycin-C (MMC)<sup>2,3)</sup>, Adriamycin (ADM)<sup>4,5)</sup> などが使用されており、抗腫瘍効果および再発予防効果が報告されている。

今回、われわれは ADM と同じ Anthracycline 系

の抗癌性抗生物質である Aclacinomycin-A (ACM) を使用した表在性膀胱腫瘍に対する膀胱内注入療法を検討したので、その成績を報告する。

#### 投与対象ならびに方法

1975年から1983年までに当科に入院し、臨床的に表在性膀胱腫瘍 (Ta, T1) と診断された患者を対象とした。

症例の内訳を Table 1 に示す。ACM 治療注入療法を施行した19例中12例はその後 ACM 予防注入療法を施行している。ACM 予防注入群およびコントロール群 (同時期に無注入で経過を見た初発症例) の対象はすべて G1 の腫瘍である。

Table 1. 被検対象および ACM 注入量

	症 例 数		
	治療注入群	予防注入群	予防注入対象群
症例数 (男子/女子)	19 (17/2)	20 (17/3)	10 (9/1)
年 齢 (平均)	54~82 (68)	38~80 (64)	36~74 (57)
腫 瘍			
初発/再発	1/18	11/9	10/0
単発/多発	7/12	14/16	9/1
腫瘍径: 1 cm未満/1 cm以上	11/8	7/13	4/6
悪性度: G1/G2	12/7	20/0	10/0
ACM			
濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ): 300/500	12/7	11/9	——
1回注入量 (mg): 9/15	12/7	11/9	——
注入回数: 10回未満/10回以上	8/11	4/16	——
総注入量: 140mg未満/140mg以上	8/11	5/15	——

ACM の注入方法および注入スケジュールを Fig. 1 に示す. ACM の 1 回注入濃度は  $300 \mu\text{g}/\text{ml}$  (9 mg を生食 30 ml で溶解) あるいは  $500 \mu\text{g}/\text{ml}$  (15 mg を生食 30 ml で溶解) の 2 通りとした. 治療注入療法は週 2 回で計 8 回を 1 クールとし, 縮小傾向のあるものにはさらに 1 クール追加した.

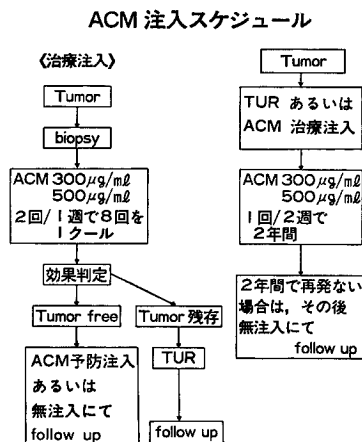


Fig. 1. ACM の治療注入療法および予防注入療法の注入スケジュールを示す

予防注入療法は治療注入療法と同量を 2 週に 1 回で 2 年間を目標として注入し, 2 年間再発のない場合はその後無注入にて経過観察した.

効果判定基準は下記の通りである.

CR (complete response): 腫瘍の完全消失

PR (partial response): 腫瘍の 50% 以上の縮小  
MR (minimal response): 腫瘍の 50% 以下の縮小  
NR (no response): 不変ないし増大したもの

また予防注入療法は実測再発率についてコントロール群と比較検討をおこなった.

## 成 績

### 1. ACM 治療注入療法による抗腫瘍効果

表在性膀胱腫瘍 19 例に対する ACM の治療注入による抗腫瘍効果を Table 2 に示す. 全体の有効率 (CR+PR/総数) は 19 例中 16 例 (84.2%) であった.

Table 2. ACM 治療注入療法の効果

ACM 1回注入量	効 果				総 数
	CR	PR	MR	NR	
300 $\mu\text{g}/\text{ml}$	9	1	1	1	12
500 $\mu\text{g}/\text{ml}$	4	2	1	0	7
総 数	13	3	2	1	19

CR = complete response ; PR = partial response ;  
MR = minimal response ; NR = no response.  
response rate = CR + PR / 総数  
= 16 / 19 = 0.842

つぎにこれら 19 例の表在性膀胱腫瘍に対する ACM の抗腫瘍効果と諸因子との関係を検討した (Table 3). 腫瘍の数 (単発あるいは多発), 大きさ (直径 1 cm 以上あるいは未満), 組織学的悪性度 (G1 あるいは

Table 3. ACM の表在性膀胱腫瘍 (T<sub>1</sub>, T<sub>a</sub>) に対する抗腫瘍効果と諸因子との関係

	総数	CR+PR	CR+PR/総数(%)
腫瘍数			
単発	7	6	85.7
多発	12	10	83.3
腫瘍径			
1 cm未満	8	7	87.5
1 cm以上	11	9	81.8
腫瘍の悪性度			
G 1	12	10	83.3
G 2	7	6	85.7
ACM濃度			
300 $\mu$ g/ml	12	10	83.3
500 $\mu$ g/ml	7	6	85.7
ACM注入回数			
10回未満	11	9	81.8
10回以上	8	7	87.5
ACM総注入量			
140 mg未満	11	9	81.8
140 mg以上	8	7	87.5

G2), ACM の注入回数 (10 回以上あるいは未満), ACM の1回注入濃度 (300  $\mu$ g/ml あるいは 500  $\mu$ g/ml), ACM の総注入量 (140 mg 以上あるいは未満) について治療効果を比較したが差は認められなかった。

## 2. ACM の再発予防効果について

コントロール群はすべて初発の腫瘍に対してTUR-Bt を施行した症例であるため, ACM の予防注入症例を第1群 (初発の腫瘍に対する注入群11例) および第2群 (再発の腫瘍に対する注入群9例) とに分けて検討した。Fig. 2 は actuarial method により算出した再発率を示したものである。2年再発率を比較して

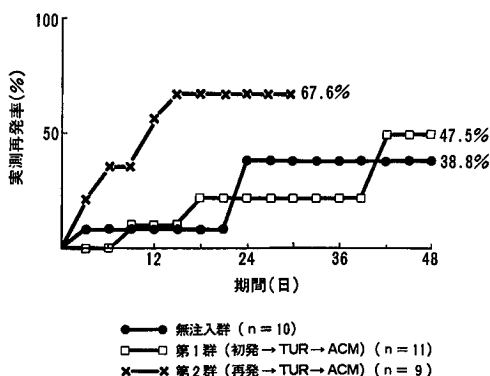


Fig. 2. ACM 予防注入療法における再発予防効果を実測再発率で示す

みるとコントロール群38.8%に対し第1群は21.7%とやや低値を示したが有意ではなかった。これに対し第2群では67.7%と有意に高い再発率を示した。

また, 予防注入療法中止後の再発率を見ると4年再発率ではコントロール群38.8%に対し第1群で47.5%とやや高値を示した。

## 3. 副作用について

ACM 注入をおこなった全症例の副作用について検討した。ACM 治療注入療法および予防注入療法において自覚症状として認められた副作用は頻尿, 排尿痛などの膀胱刺激症状であり, 施行前後の血液, 生化学所見, 心電図所見に変化は見られなかった。

膀胱刺激症状の頻度は治療注入療法では19例中8例 (42.1%), 予防注入療法では20例中7例 (35.0%) と高かった。治療注入療法中刺激症状の出現した8例中3例は一時休薬し, 2例は途中で中止とした。

ACM の治療注入療法を施行した19例につき膀胱刺激症状と諸因子との関係について検討したものを Table 4 に示す。腫瘍の多発性, 大きさ, ACM の1回投与量において有意差は認められなかったが, 組織学的悪性度で G1 に対し G2 の腫瘍に刺激症状の発生が有意に高率であった。

Table 4. ACM 膀胱内治療注入療法と膀胱刺激症状との関係

	頻度	(%)
総数 :	8/19	(42.1%)
腫瘍悪性度 :		
G 1	3/12	(25.0%)
G 2	5/7	(71.4%) (p<0.05)
腫瘍数 :		
単発	2/7	(28.6%)
多発	6/12	(50.0%)
腫瘍径 :		
1 cm未満	4/11	(36.4%)
1 cm以上	4/8	(50.0%)
ACM濃度 :		
300 $\mu$ g/ml	4/12	(33.3%)
500 $\mu$ g/ml	4/7	(57.0%)

## 考 度

表在性膀胱腫瘍に対する膀胱内注入療法は1961年に Jones and Swinney<sup>1)</sup> が Thio-TEPA を使用して,

その臨床効果を報告して以来、多くの薬剤が使用されているが、決定的に有効な薬剤の出現を見るにはいたっていない。

現在までに MMC<sup>2,3)</sup>, ADM<sup>4,5)</sup> にある程度の抗腫瘍効果が期待されている。われわれも ADM の表在性膀胱腫瘍に対する注入療法を施行し、抗腫瘍効果として 65.0% という高い奏効率を得ており、また再発予防効果としては 2 年実測再発率でコントロール群 68% に比し 32% という高い効果を得て、その結果を報告した<sup>6)</sup>。

今回、われわれは ADM と同じ Anthracycline 系の抗癌性抗生物質である ACM を以下の理由により膀胱内注入療法に使用した。

- (1) ADM と比較して低濃度で RNA 合成を阻害する
- (2) ADM とは抗癌スペクトラムが異なる
- (3) ADM より組織親和性が強い<sup>7)</sup>
- (4) ADM より心毒性が少ない<sup>8)</sup>

- (5) 膀胱内注入による血中への移行が ADM と同様に少ない<sup>9)</sup>

これまでの報告での ACM 治療注入療法における有効例は高井ら<sup>10)</sup>の 21 例中 16 例 (76%)、広川<sup>11)</sup>の 7 例中 4 例 (57%)、執印ら<sup>12)</sup>の 9 例中 8 例 (89%) と高い奏効率を示されており、今回の結果でも 19 例中 16 例 (84.2%) と前回われわれの報告した ADM の成績<sup>6)</sup>と比較してやや高い奏効率を得られた。

膀胱内治療注入療法による抗腫瘍効果と諸因子との関係を検討したが、腫瘍側の因子 (腫瘍の大きさ、数、組織学的悪性度) に一定の傾向は認められなかった。また ACM の注入量は低濃度で使用したため 1 回使用量は 9 mg あるいは 15 mg と少なく、平均総注入量も 129 mg と全身投与での有効量と考えられている 300 mg に比べて少量であった。総注入量 140 mg 以上と以下で比較した場合にも、抗腫瘍効果には差は認められなかった。

ACM が低濃度で時間依存性であることも考える

Table 5. ACM, ADM の表在性膀胱腫瘍に対する注入療法

	ACM	ADM
<u>膀胱内治療注入療法</u>		
1 回注入量	300 $\mu$ g/ml (9mg) 500 $\mu$ g/ml (15mg)	1000 $\mu$ g/ml (30mg) 2000 $\mu$ g/ml (60mg)
注入方法	2 回/1 週で 8 回を 1 クール	2 回/1 週で 8 回を 1 クール
効果 (奏効率)	16/19 (84.2%)	13/20 (65.0%)
副作用		
全身的副作用	なし	なし
膀胱刺激症状	8/19 (42.1%)	7/20 (35.0%)
<u>膀胱内予防注入療法</u>		
1 回注入量	300 $\mu$ g/ml (9mg) 500 $\mu$ g/ml (15mg)	1000 $\mu$ g/ml (30mg)
注入方法	1 回/2 週で 2 年間	1 回/2 週で 1 年間以後 1 回/4 週で 1 年間
再発予防効果	2 年実測再発率 21.7% (初発例) コントロール群 38.8%	2 年実測再発率 32% コントロール群 68%
副作用		
全身的副作用	なし	なし
膀胱刺激症状	7/20 (35.0%)	10/35 (28.6%)

ACM : aclacinomycin A

ADM : adriamycin

と<sup>13)</sup>、今後は連日投与などの投与方法の変更が試みられるべきであり、総投与量の増量によりさらにすぐれた抗腫瘍効果も期待できると思われる。

前回われわれの報告した ADM の膀胱内注入療法の方法および結果を今回の ACM の結果と比較して Table 5 に示した。予防注入療法を施行した症例はすべて G1 の表在性膀胱腫瘍として統一した。

ADM ではコントロール群に比し有意な再発率の低下を示したのに対し、ACM では再発腫瘍に対する術後の再発予防効果はまったく見られず、初発腫瘍に対しては2年実測再発率を見るとコントロール群に比較してわずかな低下を見るものの有意ではなかった。

再発予防として抗癌剤の注入療法をおこなう理由は膀胱腫瘍に対する保存的療法 (TUR-Bt, TUC-Bt, 膀胱部分切除術あるいは治療注入療法など) 施行後の残存腫瘍あるいは播種癌細胞や前癌病変に対して有効な抗癌剤を定期的に膀胱粘膜と接触させることによって腫瘍の再発を抑制する効果を期待するものであるが、かかる理由からすると、治療注入療法で高い奏効率を示す ACM は今後投与方法の変更あるいは予防注入療法の期間の延長などによって再発予防効果が期待できると考えられているので、今後多数例での検討および長期経過観察が必要と考えられる。

また、今回は2年間の再発予防注入療法後の経過については詳細な検討をおこなっていないが、4年実測再発率を比較してみると、コントロール群に比較して初発腫瘍に対する予防注入群でやや高い再発率を示すようである。すなわち、予防注入期間中は再発率が低いものの予防注入終了後には再発率の上昇傾向がうかがえる。この事実が ACM の膀胱内投与と関係しているかどうかは不明であるが、Cyclophosphamide による膀胱腫瘍の発生の報告<sup>14)</sup>もあり、今後十分な検討にあたいする問題と思われる。

ACM の膀胱内注入療法における副作用は膀胱刺激症状であった。治療注入療法では42.1%、予防注入療法では35.0%であり ADM と比較してやや高い発現率を示した。ACM の1回注入量 300  $\mu\text{g/ml}$  (9 mg) では33.3%であり、500  $\mu\text{g/ml}$  (15 mg) では57.0%でやや高率に見られたが有意差はなかった。また組織学的悪性度 G1 の腫瘍に G2 のものに比して高い発現率を見たが、理由は不明である。

膀胱刺激症状にはいちじるしい個人差が見られ、臨床問題となる投与量との関係では 500  $\mu\text{g/ml}$  8回注入でもまったく発現しないものもあれば、300  $\mu\text{g/ml}$  1回注入で激しい刺激症状をおこす場合もある。したがって投与量は ACM の膀胱内注入療法の場合

の dose limiting factor とはならなかった。

## 結 語

表在性膀胱腫瘍 39 例について ACM の膀胱内注入療法を施行して以下の結論を得た。

- 1) 表在性膀胱腫瘍 19 例に対し ACM の治療注入療法施行の結果 CR+PR=16/19 (84.2%) の奏効率が得られた。
- 2) 表在性膀胱腫瘍 20 例に対して ACM の再発予防注入療法を施行したが、非注入群に比し再発率の低下は認められなかった。
- 3) ACM の注入療法における副作用は膀胱刺激症状が唯一のものであった。

本論文の要旨は第21回日本癌治療学会総会において発表した。

## 文 献

- 1) Jones CH and Swinney J: Thio-TEPA in the treatment of tumors of the bladder. *Lancet* 2:615~618, 1961
- 2) 富山哲郎：膀胱癌に対する抗腫瘍剤膀胱内注入療法の臨床的研究。日泌尿会誌 63: 497~518, 1972
- 3) 井田時雄・北島直登・森山正敏：膀胱腫瘍の臨床的観察 表在性膀胱腫瘍の再発および再発防止法としての MMC 膀胱内注入療法について。医療 34: 240~245, 1980
- 4) 尾崎雄治郎：膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱内注入療法 その1 主として臨床成績の検討。日泌尿会誌 68: 934~944, 1977
- 5) 窪田吉信・宮井啓国・西村隆一・高井修道：Adriamycin の膀胱内注入療法の経験。癌と化学療法 5: 275~281, 1978
- 6) 森山正敏・窪田吉信・三浦 猛・執印太郎・野口純男：表在性膀胱癌に対する抗癌剤の膀胱内注入療法の成績。泌尿紀要 29: 351~355, 1983
- 7) Egorin MJ, Clawson RE, Ross LA, Schlossberger NM and Bachur IR: Cellular accumulation and disposition of aclacinomycin A. *Cancer Res* 39: 4439~4400, 1979
- 8) Sunaga T, Fujino H, Nishiyama K, Ohmori K, Uchiyama I, Sugiyama H, Hattori M and Maezawa H: Fine structure of adriamycin or aclacinomycin induced cardiomyopathy. *J Clin Electron Microscopy* 11: 5~6, 1978
- 9) 新島端夫・小磯謙吉・上野 精・石井泰忠・横山博美：「アクラシノマイシンの膀胱腔内注入療法」

- について. 第2回アクラシノマイシン研究会記録: 132~146, 1976
- 10) 高井修道・西村隆一・執印太郎・宮島栄治・近藤猪一郎・岩崎孝史・吉邑貞夫・福島修司: Aclacinomycin 膀胱内注入による膀胱腫瘍の治療. 新薬と臨床 29: 21~25, 1980
- 11) 広川 勲: 膀胱腫瘍に対するアクラシノマイシンAの膀胱内注入療法. 診療と新薬 16: 3049~3057, 1981
- 12) 執印太郎・森山正敏・窪田吉信・三浦 猛・西村隆一・高井修道: Aclacinomycin A による膀胱内注入療法の経験. 泌尿紀要 27: 1119~1123, 1981
- 13) 宮本忠昭・田辺政裕・寺島東洋三: アクラシノマイシンAの投与スケジュールの基礎的検討—細胞分裂周期に対する効果. 癌と化学療法 suppl. <特集>白布癌シンポジウム: 187~193, 1981
- 14) Shuin T and Kubota Y: Cyclophosphamide-Induced Urinary Bladder Cancer: A Case Report. Jpn J Clin Oncol 13: 75~80, 1983  
(1984年5月4日迅速掲載受付)